

ANNÉE 1970

N°

3

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

FACQUET Josette, née DANIS

le 16 Juin 1943, à Paris (17^e).

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME DE JERVELL ET LANGE-NIELSEN. (A PROPOS DES TROUBLES DU RYTHME OBSERVÉS A LA PÉRIODE TERMINALE).

Président : Mr. J. FACQUET, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1970

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

FACQUET Josette, née DANIS

le 16 Juin 1943, à Paris (17^e).

Présentée et soutenue publiquement le

LE SYNDROME DE JERVELL ET LANGE-NIELSEN. (A PROPOS DES TROUBLES DU RYTHME OBSERVÉS A LA PÉRIODE TERMINALE).

Président : Mr. J. FACQUET, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6^e)

1970

TABLE OF CONTENTS

THESE

EXAMINATION OF THE

UNIVERSITY OF LEIDEN

EXAMINATION OF THE

UNIVERSITY OF LEIDEN



EXAMINATION OF THE

UNIVERSITY OF LEIDEN

EXAMINATION OF THE

UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

UNIVERSITY OF LEIDEN

A MES PARENTS

En témoignage de mon
affectueux attachement.

A MON FRÈRE

A MON MARI

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON BEAU - PÈRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. FACQUET

Médecin de La Salpêtrière

Qui a eu la bonté de me
confier le sujet de cette
thèse.

Qu'il soit assuré de ma
reconnaissance affectueuse
et de mon sincère attache-
ment pour la sympathie et
la bienveillance qu'il m'a
toujours témoignées.

A CEUX qui m'ont apporté
leur soutien amical et précieux

Docteur P. ALHOMME

Docteur G. FONTAINE

Docteur A. MILHAUD

Monsieur A. RIBOT

Qu'ils soient sincèrement
remerciés.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

- Monsieur le Professeur J. PATEL, in Memoriam
- Monsieur le Professeur M. BARIETY
- Monsieur le Professeur R. KOURILSKY
- Monsieur le Professeur Cl. OLIVIER
- Monsieur le Professeur R. MUSSET
- Monsieur le Professeur J. BERNARD
- Monsieur le Professeur J. BOUSSER

A MES MAÎTRES D'INTERNAT

- Monsieur le Docteur CHAMPEAU
- Monsieur le Docteur BAUDOUX

INTRODUCTION

Nous rapportons l'observation d'un cas de syndrome de JERVELL- LANGE-NIELSEN. Elle concerne une fillette de cinq ans et demi, étudiée une première fois par DUPUIS et coll. à Lille, et suivie depuis 1969 dans le Service de Pédiatrie de La Salpêtrière (Pr. LAFOURCADE) par les Docteurs CAILLE et HARPEY.

Cette thèse s'est surtout donné pour but d'essayer d'expliquer les troubles du rythme cardiaque, à l'origine de syncopes fréquemment mortelles. Ces troubles du rythme ont été enregistrés dans des conditions particulières. En effet, l'enfant a été admise dans le Service de Cardiologie de La Salpêtrière (Pr. J. FACQUET), après une syncope prolongée responsable d'un arrêt circulatoire. Les manoeuvres habituelles de réanimation ont permis la reprise d'une activité cardiaque normale, mais l'enfant est demeurée dans un coma profond qui a entraîné la mort au bout de six jours. Bien que les troubles du rythme n'aient pas été constatés au cours d'une syncope, mais pendant la phase de coma prolongé, sous surveillance électronique, nous croyons pouvoir avancer qu'ils sont bien spécifiques du syndrome de Jervell-Lange-Nielsen.

Nous nous proposons de commenter successivement :

1°)- l'histoire clinique ;

2°)- les troubles du rythme et les anomalies électriques pendant la période de coma ;

3°)- la description du syndrome de Jervell-Lange-Nielsen, d'après les données de la littérature et l'observation de cette thèse ;

4°)- les syndromes ou les affections voisins du syndrome de Jervell-Lange-Nielsen ;

5°)- les hypothèses pathogéniques.

I/ - L ' HISTOIRE CLINIQUE

L'histoire clinique de cette malade, jusqu'à l'âge de trois ans et demi, a été publiée antérieurement par DUPUIS et coll..

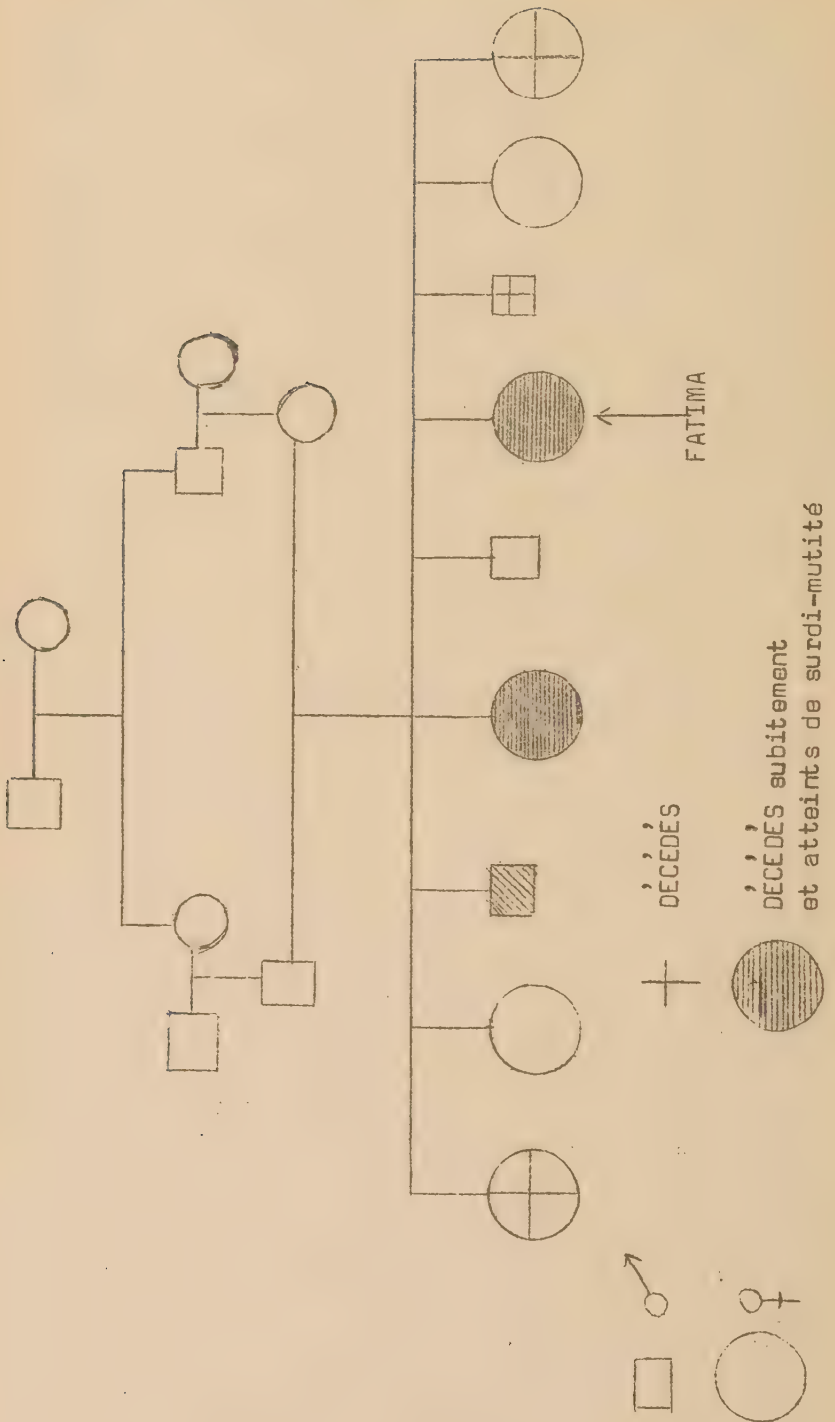
La jeune Fatima M..., d'origine algérienne, est née à terme, le 21 Mars 1965. La grossesse et l'accouchement se sont passés normalement. Le poids à la naissance était de 4,500 kg. Elle est la sixième d'une fratrie de neuf enfants. Il existe un facteur de consanguinité entre le père et la mère, puisque le grand-père paternel était le frère de la grand'mère maternelle.

L'arbre généalogique de la famille est schématisé ci-après (page 14).

Dans la fratrie, trois enfants étaient sourds-muets. Deux sont décédés subitement : un garçon, à l'âge de trois ans et demi, une fille à un an et huit mois, le troisième étant la jeune Fatima, qui serait décédée subitement après une syncope, s'il n'y avait pas eu cette tentative de survie de six jours. Trois autres enfants sont décédés : une fille à deux ans et demi, un garçon mort-né au neuvième mois de grossesse, une fille prématurée, à la 24ème heure.

Le développement psycho-moteur est normal, si ce n'est un retard à la marche (deux ans et demi). La surdi-mutité congénitale a été diagnostiquée à l'âge de deux ans.

Dans les antécédents, on signale une intervention pour division palatine.



Elle est hospitalisée pour la première fois à Lille (C. DUPUIS), en 1968, dans le service du Pr. FONTAINE.

Elle a déjà fait trois syncopes :

- la première, à deux ans, au cours d'un bain ; l'enfant était cyanosée et la crise a pris la forme d'un enraidissement musculaire généralisé ;

- la deuxième crise a eu lieu huit semaines plus tard, au cours du jeu ;

- la troisième, en Septembre 1967, s'est accompagnée d'une respiration stertoreuse avec pâleur et cyanose.

En 1968, un examen détaillé est réalisé à Lille :

- Le développement staturo-pondéral est normal.

- Le développement intellectuel est considéré comme normal, malgré la surdi-mutité.

- A l'examen cardiaque : T.A. : 9-6, fémorales perçues, auscultation normale, volume cardiaque normal à la radio.

- Sur l'E.C.G. : axe de QRS dévié à gauche, espace QT allongé (0,52 seconde pour une fréquence cardiaque à 90 par minute, et six semaines plus tard, sous traitement, QT = 0,40 seconde pour une fréquence de 94 par minute), troubles de la repolarisation sous forme d'une onde T négative en D2-D3-VF et de V1 à V6.

- Sur le phonocardiogramme : la systole mécanique est de durée normale.

- Ionogramme plasmatique normal, calcémie à 101 mg/litre.

- Audiogramme : surdité de perception bilatérale.

- E.E.G. : sans anomalies.

Un traitement par la digitaline est entrepris, à la dose de cinq gouttes un jour sur deux. Les troubles de la repolarisation disparaissent en quelques jours.

Durant le cours de l'année 1968, aucune syncope ne se produit. Sur l'E.C.G. de Mai 1968 : QT normal à 0,28 seconde pour une fréquence de 110/minute, ondes T normales. En Octobre, le QT demeure normal, mais l'onde T est négative en D1, D2, VF. Un E.C.G. fait après effort, alors que le traitement digitalique est poursuivi, décèle un allongement de QT à 0,40 (0,32 au repos), et cette épreuve négative les ondes T en D2-D3-VF et dans les précordiales.

En Décembre 1968, une anémie à 2.800.000 globules rouges justifie une transfusion de 100 ml.

L'enfant est perdue de vue jusqu'en Novembre 1969, date à laquelle elle est hospitalisée dans le service du Pr. LAFOURCADE, à la Salpêtrière, où elle sera suivie par les Drs. CAILLE et HARPEY. Son médecin l'avait adressée pour une mise en observation ; elle suivait régulièrement un traitement digitalique et n'avait pas eu de syncope. (FIGURE 1)

La jeune Fatima a alors quatre ans et demi. L'inspection remarque une dysmorphie faciale : visage long et plat, front très court, fontes palpébrales d'obliquité opposée à celle des mongoliens, discret hypertélorisme, bouche petite, commissures labiales obliques vers le bas, oreilles mal ourlées s'implantant bas. Les épaules sont étroites et le bassin large. Cette dysmorphie est à rapprocher de l'anomalie palatine.

A l'examen, la T.A. est à 9/5, il existe un léger souffle systolique doux latéro-sternal gauche.

Les résultats des examens biologiques sont les suivants :

- Globules rouges : 4.800.000
- Héoglobine : 9,6 g pour cent

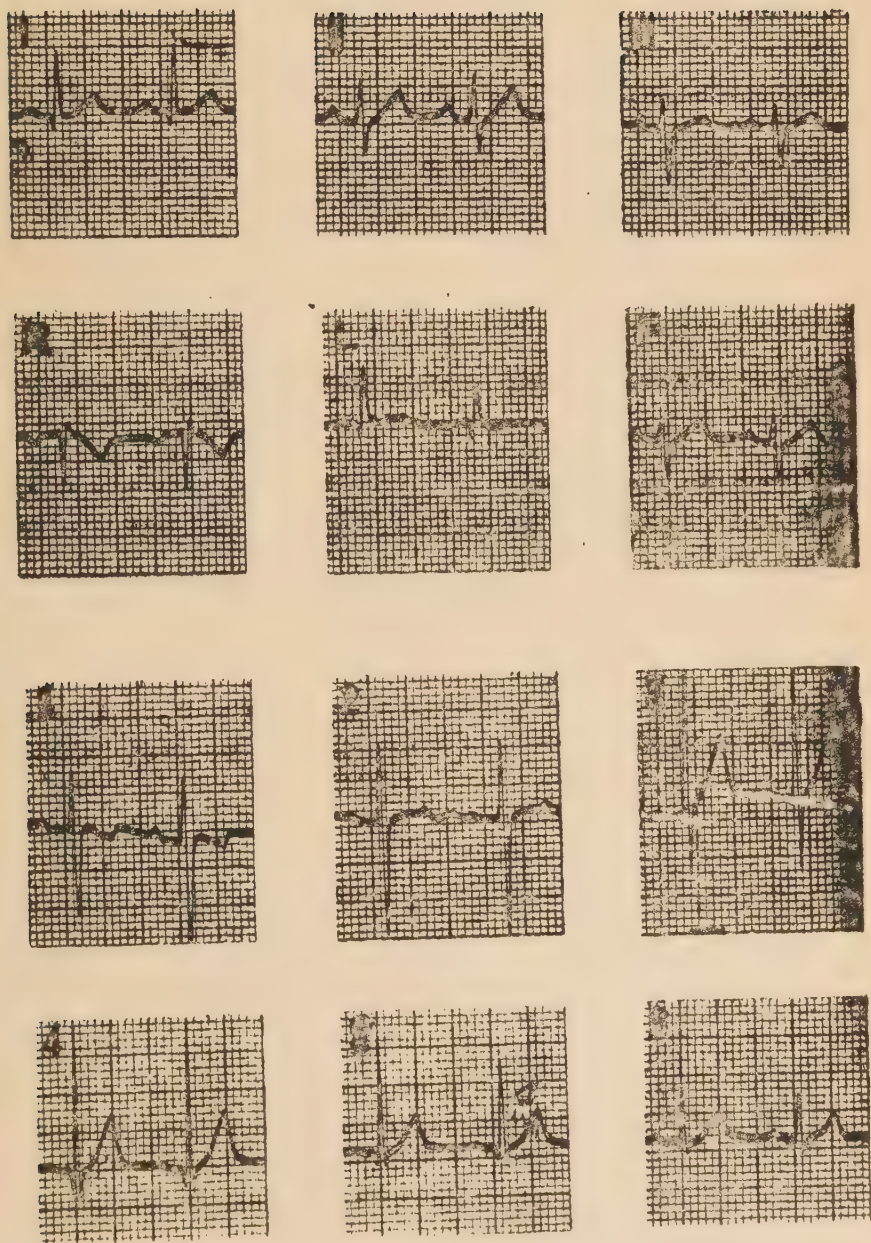


FIGURE 1

E.C.G. Septembre 1969

- Fer sérique : 80 gammas/100 ml.
- Kaliémie : 3,8 mEq/l.

Le coeur reste radiologiquement normal.

Les E.C.G. n'ont pas montré de troubles du rythme. L'analyse des différents tracés révèle :

- PR = 0,14 à 0,16 seconde
- $\hat{A}P = + 60^\circ$
- Morphologie de P normale
- $\hat{A}QRS = -10^\circ$
- Durée de QRS = 0,08 seconde
- $\hat{A}T = + 30^\circ$ à $+ 60^\circ$
- QT = 0,32, pour une fréquence de 100 (sous traitement digitalique).

- Ondes T, tantôt normales, avec cependant un isodiphassisme en V1 et V2, tantôt d'amplitude faible dans toutes les dérivations, avec allongement de l'espace séparant la fin du complexe rapide du pied de l'onde T, tantôt enfin larges et positives de V2 à V6, avec un sommet très curviligne en V3.

- Dans les précordiales : aspect rS en V1, qR en V6.

Tous les tracés étaient pris sous traitement digitalique, les doses variant de douze à vingt gouttes par semaine.

Pendant huit jours, nous avons interrompu la digitaline, surveillé la malade en permanence par monitoring, et enregistré l'E.C.G. sur bande électromagnétique. Il n'y a pas eu de syncopes, pas de troubles du rythme, mais l'espace QT s'est allongé, variant d'un jour à l'autre, atteignant 0,44 seconde pour une fréquence de 80 ; la morphologie des ondes T positives est devenue curviligne, avec une indentation de la branche descendante de certaines ondes T.

Tels sont les principaux examens effectués. On y ajoutera des tests psycho-moteurs normaux. On

étudia enfin le caryotype sur les cellules sanguines ; il était normal, avec une formule chromosomique 46 XX (Pr. LEJEUNE).

L'enfant sort de l'hôpital en Décembre 1969, et il ne semble pas que le traitement digitalique prescrit ait été suivi. Le 15 Février 1970, elle fait une syncope avec crise convulsive généralisée, mouvements cliniques des membres, réulsion oculaire, perte d'urines. Cette crise dure quelques minutes. En une heure trente, trois autres crises syncopales identiques surviennent, avec morsure de la langue.

A l'examen lors de son admission, la T.A. est à 10/6, le pouls régulier, à 100 par minute ; sur l'E.C.G., l'espace QT mesure 0,44 seconde pour une fréquence de 100, les ondes T sont aplaties dans les dérivations des membres, et larges, positives de V2 à V6.

Le traitement comprend le gardénal et la digitaline (4 gouttes par 24 heures). Quatre jours plus tard, l'espace QT est normal à 0,32.

L'E.E.G. du 26 Février (11 jours après la crise) est pathologique : il existe un rythme lent hémisphérique droit, en particulier temporal droit. Le 5 Mars, ces anomalies de l'E.E.G. ont disparu.

L'enfant a une éruption rubéoliforme pendant l'hospitalisation, avec quelques adénopathies occipitales. L'enquête virologique sera positive pour les adénovirus.

Elle est ensuite adressée dans un centre de convalescence cardiologique, le traitement digitalique étant de vingt gouttes par semaine.

Le 10 Mai 1970, elle entre pour la troisième fois dans le Service de Pédiatrie, en raison d'une angine qui va régresser rapidement sous pénicilline.

Le 20 Mai, à 16 h.15, alors qu'elle jouait dans

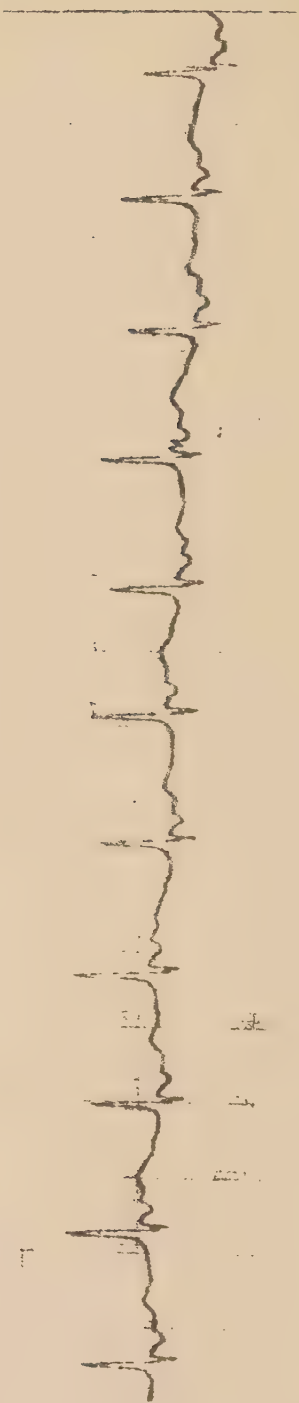


FIGURE 2

Premier tracé 30 minutes après l'arrêt du 20 Mai 1970.
Dérivation D3

la cour de l'hôpital, elle fait une syncope brutale et tombe. Le Dr. MILHAUD, médecin du Service de Réanimation cardiaque de la Salpêtrière, arrive près de la jeune Fatima dix minutes plus tard. L'enfant est en état de mort apparente : le pouls n'est pas perçu, il n'y a pas de ventilation spontanée ; il existe une hypotonie généralisée, une cyanose, une mydriase ; les réflexes cornéens sont abolis. Il y a eu perte d'urines.

Le massage cardiaque est immédiatement commencé, de même que la ventilation au masque. Un choc électrique de cent joules est appliqué sans succès, de même qu'un deuxième choc. Après une injection intra-cardiaque de quatre milligrammes de Noradrénaline et d'un gramme de chlorure de calcium, on constate une reprise des battements cardiaques, le pouls fémoral est bien frappé.

La malade est intubée et ventilée au masque sous oxygène. La T.A. est à 7, le pouls à 140. A 17 h.30, elle a une ventilation spontanée, lente. Mais il existe une hypotonie globale, un coma profond avec abolition des réflexes cornéens et révulsion des globes oculaires.

Le transfert dans le Service de Réanimation cardiaque a lieu à 17 h.40. La ventilation est alors assurée par un appareil d'Engström. L'état circulatoire reste satisfaisant : TA à 9 de maxima, pouls à 120. Sur le plan neurologique : hypertonie du membre supérieur droit, hypotonie des autres membres, aréflexie ostéo-tendineuse.

Le premier E.C.G., trente minutes après la syncope, le rythme est sinusal, les ondes T sont très larges, positives, et le segment ST, curviligne, est décalé vers le haut. L'espace QT mesure 0,32 seconde pour un rythme à 125/minute. (FIGURE 2)

Les examens biologiques ne sont pas perturbés : urée = 0,25 g/l, natrémie = 140 mEq/l, kaliémie = 4 mEq/l, gaz du sang normaux.

La température est abaissée à 34°3. Après réchauffement, perfusions intra-veineuses d'hydrocortisone, de mannitol, d'urée et d'antibiotiques, la température est remontée à 37° à 19 h. Mais, dans la nuit du 20 au 21 Mai, la température atteint 40°, et s'accompagne de myoclonies et de convulsions, sans troubles du rythme cardiaque autres que quelques extrasystoles auriculaires ou ventriculaires isolées (contrôle de l'E.C.G. au scope). La température est de nouveau normale le matin.

Le 21 Mai, l'état cardiaque est inchangé ; sur l'E.C.G., le rythme est sinusal et l'espace QT mesure 0,40 seconde pour une fréquence de 120. L'état de coma profond ne s'est pas amélioré depuis l'arrêt circulatoire. L'examen neurologique révèle l'absence de motilité spontanée et automatique, une hypotonie prédominant à droite ; les réflexes ostéo-tendineux sont présents, le réflexe cornéen est aboli. Les signes cliniques témoignent d'une atteinte du tronc cérébral et constituent un élément de mauvais pronostic. L'E.C.G. plaide pour une souffrance cérébrale diffuse intense.

Le 22 Mai, le respirateur d'Engström peut être arrêté. Cinq crises de fibrillation ventriculaire vont se produire, nécessitant une cardioversion pour quatre d'entre elles. Une injection d'un dixième de milligramme de Cédilanide intra-veineuse est faite après la première crise, et de quatre dixièmes de milligramme après la deuxième crise. On reprend la ventilation artificielle. Dans l'après-midi, après ces accès de fibrillation ventriculaire, on note une hypertonie pyramidale et une mydriase.

Du 23 au 25 Mai, il n'y aura pas de récurrence de fibrillation ventriculaire. La T.A. varie entre 6 et 8 pour la maxima, le pouls est à 100/120 par minute, le rythme cardiaque est sinusal sur l'E.C.G., et l'espace QT est normal (0,30 seconde). L'état neurologique est stationnaire, se traduisant par une absence de motilité volontaire et automatique et une hypertonie. Le traitement comprend le maintien d'un

équilibre hydro-électrolytique, une transfusion de 100 ml de sang, deux dixièmes de milligramme de Cédilanide intra-veineuse le 23 Mai.

Le 25 Mai, c'est le tableau d'un coma dépassé, avec hypotonie globale. Sur l'E.E.G., il existe des signes d'une souffrance cérébrale diffuse et intense. La T.A. reste basse (maxima à 6). L'E.C.G. enregistre une bradycardie sinusale, puis un rythme nodal à 40 par minute. Une hypothermie sévère (30°) est notée à 17 h.. Le traitement associé : transfusion, ACTH (5 unités), hydrocortisone intra-veineuse, perfusion d'Isuprel intra-veineuse de 19 h. à 20 h..

Le 25 Mai, à 20 h., le pouls est à 120, la T.A. à 9 de maxima, la température à 36°6. Dans la nuit, de nombreux accès de fibrillation ventriculaire - analysés plus loin - sont spontanément réversibles. Entre les accès, deux dixièmes de milligramme de Cédilanide seront injectés en intra-veineuse.

Le 26 Mai, on a un tracé plat sur l'E.E.G.. La malade est donc décérébrée et maintenue artificiellement en vie. Sur le dernier E.C.G. enregistré à 12 h., le rythme est régulier, sans extrasystoles, QT à 0,36 pour une fréquence cardiaque de 100 par minute, ondes T plates en D3 et VF, isodiphasiques -/+ de V1 à V3, avec une négativité initiale profonde.

A 16 heures, on décide d'arrêter la réanimation en raison du coma dépassé responsable d'une décérébration.

La vérification anatomique n'a pas été permise.

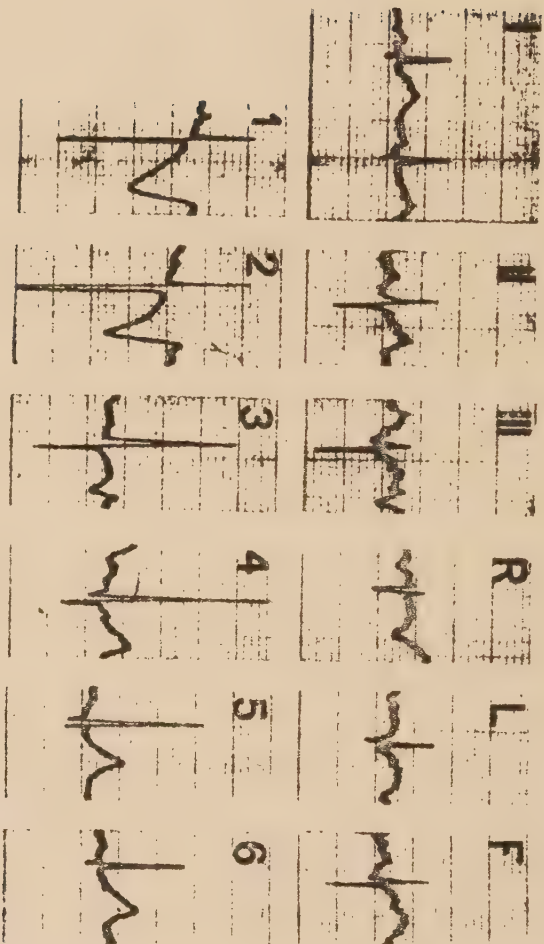


FIGURE 3

E.C.G. 21 Mai 1970, à 12 h.

II/ - LES TROUBLES DU RYTHME
ET LES ANOMALIES ÉLECTRIQUES
PENDANT LA PÉRIODE DE COMA DE SIX JOURS

Du 20 au 26 Mai, l'E.C.G. était surveillé en permanence sur le scope du moniteur.

Toutes les heures, un tracé était enregistré, en utilisant les dérivations précordiales de surveillance V1 et V5. Un tracé de base était fait chaque jour (dérivations périphériques usuelles et précordiales).

E.C.G. du 20 MAI

La malade ne reçoit pas de digitaline.

Le rythme est régulier, l'espace QT normal, les ondes T sont larges et positives dans toutes les dérivations.

E.C.G. du 21 MAI

1°)- E.C.G. de base. (FIGURE 3)

- Sur l'E.C.G. de 12 heures : rythme à 108 par minute, QT = 0,36 (QT corrigé = 0,31). Les ondes T se sont modifiées : négatives, profondes et pointues de V1 à V3, positives de V4 à V6.

- Sur l'E.C.G. de 22 heures : rythme à 125 par minute, QT = 0,40 (QT corrigé = 0,28). Les ondes T

sont négatives en D2 et de V3 à V6, elles sont positives en D3 et VF, et sont devenues positives et pointues en V1 et V2.

2°)- Dérivations précordiales bipolaires de surveillance.

L'onde T est légèrement négative, puis plus nettement négative, et ceci d'une façon alternante. L'alternance ne semble pas toucher le complexe rapide qRS (8 à 9 mm.). La fréquence cardiaque est de 120. A ce moment, l'enfant est sous respiration assistée, le rythme respiratoire imposé par l'appareil d'Engström est de 30 par minute. L'alternance des ondes T n'est donc pas en rapport avec le rythme respiratoire, et l'on peut évoquer une alternance électrique vraie, limitée à l'onde T, et non une alternance respiratoire.

E.C.G. du 22 MAI

Dans la matinée, le traitement ne comprend pas de digitaline. L'Engström a pu être arrêté.

Une première fibrillation ventriculaire (F.V.) survient à 12 heures. Elle a la morphologie suivante : complexes ventriculaires larges (0,12 à 0,16 seconde), d'amplitude faible (7 à 8 mm), le rythme ventriculaire variant entre 170 et 240 par minute. Il s'agit donc d'une F.V. à gros grains.

Un choc électrique de cent joules rétablit le rythme sinusal.

Au total, cinq crises de F.V. sont enregistrées ; quatre fois, un choc électrique aura été nécessaire ; une fois, la crise cèdera spontanément. La deuxième crise, spontanément résolutive, s'est déclenchée cent minutes après une injection intraveineuse d'un dixième de milligramme de Cédilanide ; une ampoule de quatre dixièmes de milligramme est injectée après la deuxième crise, mais n'empêche pas la répétition des F.V..

Dans l'intervalle des crises, le rythme est sinusal, entrecoupé de salves d'extrasystoles ventriculaires.

Les signes électriques précurseurs de la F.V. n'ont pas été obtenus.

E.C.G. des 23 et 24 MAI

Il n'y a pas d'incident rythmique, mis à part de rares extrasystoles ventriculaires. L'espace QT est normal : 0,30 à 0,32 seconde, pour une fréquence de 120 à 100 par minute. Sur les dérivations thoraciques de surveillance, les ondes T sont le plus souvent positives et sensiblement normales.

E.C.G. du 25 MAI

Une bradycardie sinusale à 50 par minute, à 6 heures du matin, fait place à un rythme nodal à 42 par minute à 10 h.30.

De 16 h. à 19 h., c'est de nouveau une bradycardie sinusale, alors que la malade est en hypothermie : température la plus basse à 30°6.

E.C.G. du 26 MAI

La température est revenue à la normale depuis le 25 Mai à 19 h.

De 4 h.30 à 12 h., de longs tracés montrent des troubles du rythme variés : extrasystoles ventriculaires polymorphes, parfois en salves, fibrillations ventriculaires dont l'aspect électrique est différent de celui observé le 22 Mai, et se rapproche de l'aspect en "torsades de pointe". Tous ces E.C.G. sont recueillis par les électrodes thoraciques bipolaires de surveillance V1-V5.

La malade est sous respiration assistée, la fré-

quence respiratoire imposée étant de 30 par minute. Elle ne recevra pas d'autre thérapeutique cardiovasculaire que deux dixièmes de milligramme de Cédilanide intra-veineuse, une heure après le début des accès de F.V.. Aucune cardioversion ne sera nécessaire, les accès étant de courte durée et spontanément réversibles.

1°)- Les accès de fibrillation ventriculaire (F.V.).

o 1ère F.V.

(FIGURE 4)

Le déclenchement de la première crise se déroule comme suit : alors que le rythme était régulier, à 140 par minute, et que les ondes T étaient positives, d'amplitude normale, une première extrasystole ventriculaire se place à la fin de la branche descendante de l'onde T du complexe rapide précédent, 200 millisecondes après le début de celui-ci. Elle est suivie d'une pause, et d'un complexe rapide de morphologie normale, avec une onde T très large, diphasique, +/-.. Une deuxième extrasystole ventriculaire survient 40 millisecondes après la fin apparente de cette onde T, soit 400 millisecondes après le début du complexe rapide précédent, et déclenche le premier accès de F.V..

Cette F.V. est constituée de la succession de complexes fins, à un rythme de 240-260 par minute. Les premiers complexes ont une amplitude faible (15 mm) ; les suivants, une amplitude double. Les complexes d'amplitude élevée ont d'abord une morphologie R/S1, puis QS, lors du dernier tiers du tracé.

L'accès de F.V. se termine spontanément et a duré neuf secondes.

Le rythme sinusal reprend, à 130 par minute, les ondes T sont faiblement négatives ; le QT, qui ne peut être calculé que dans cette dérivation, mesure 0,36 seconde.

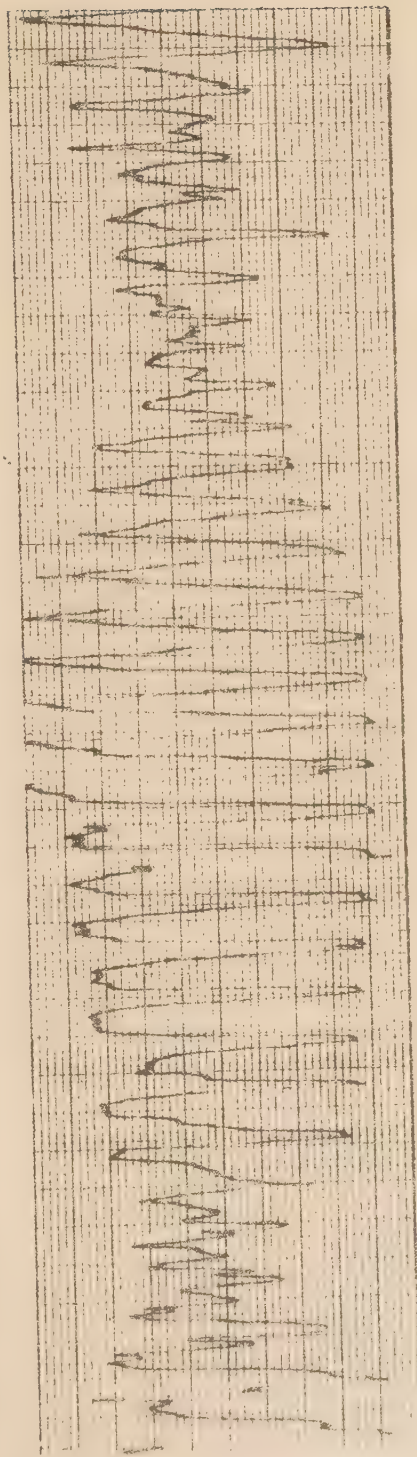
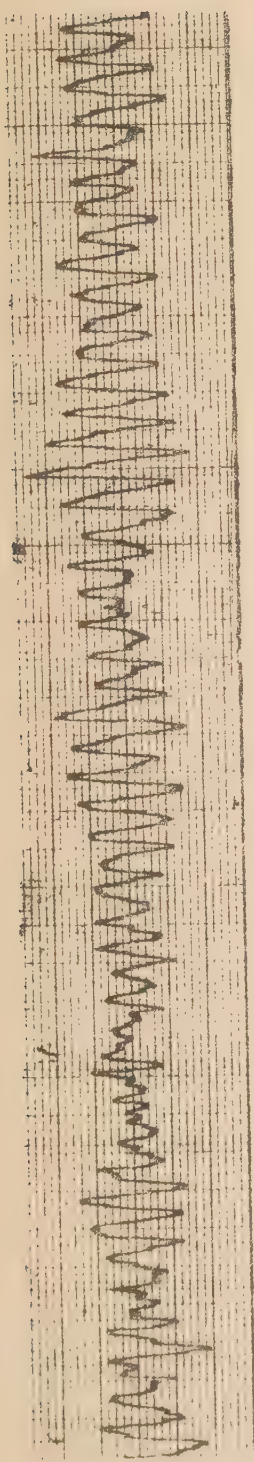


FIGURE 4

- En haut : Fibrillation ventriculaire à gros grains.
- En bas : Aspect de torsades de pointes.

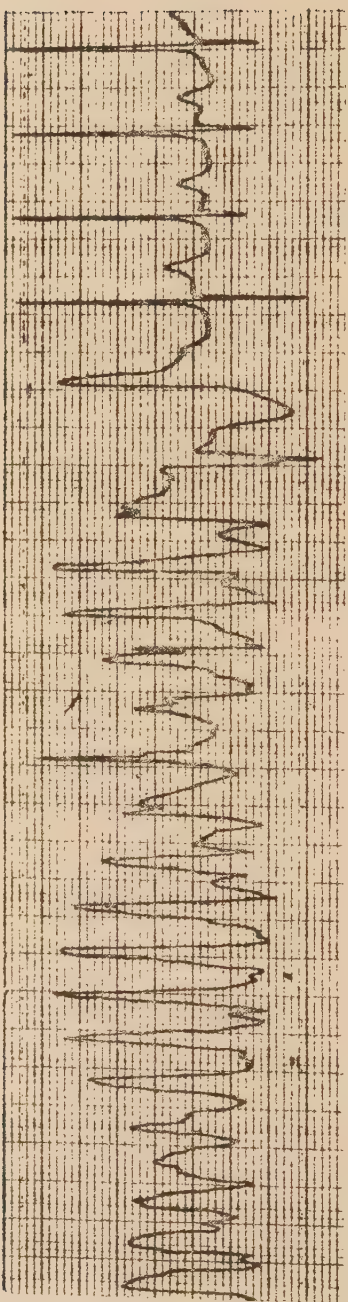


FIGURE 5

2ème fibrillation ventriculaire

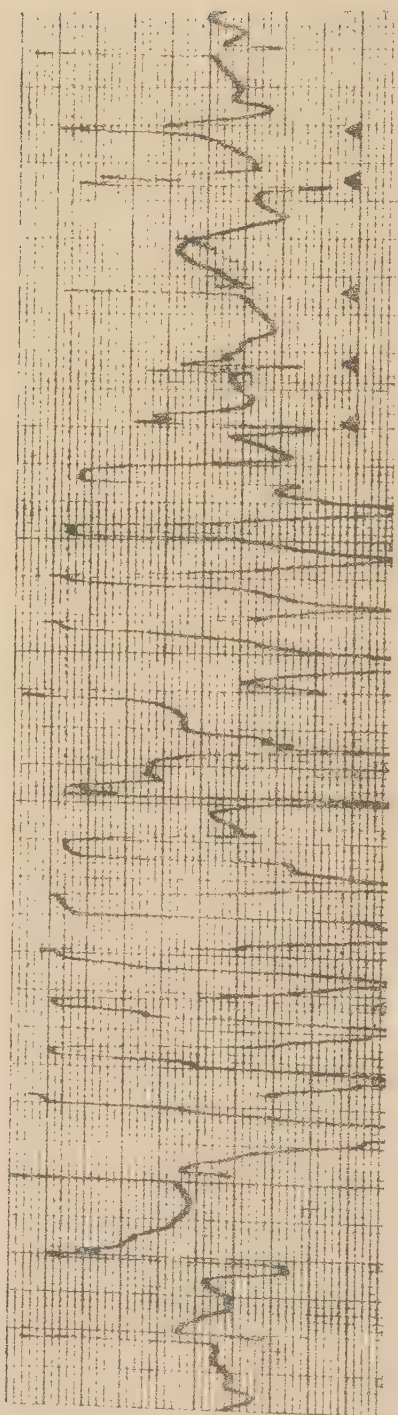


FIGURE 6

Sème fibrillation ventriculaire

• 2ème F.V.

(FIGURE 5)

Le deuxième accès de F.V. a un début encore plus net : une extrasystole ventriculaire d'aspect QS, survenant 360 millisecondes après le début du complexe R/S précédent, tombe au sommet de l'onde T. Une deuxième extrasystole, d'aspect R exclusif, se place plus tardivement, 480 millisecondes après le début de la première extrasystole ; elle est suivie d'une troisième extrasystole, de même morphologie, qui est à l'origine de l'accès de F.V. de onze secondes.

La morphologie de cette deuxième F.V. est voisine de la première. Elle débute par des complexes plus amples, qui prennent de la hauteur, puis de nouveau diminuent, l'ensemble ayant un aspect fusiforme, avec succession de ventres et de noeuds.

Ainsi, les deux accès de F.V. sont dus à une extrasystole ventriculaire, survenant au cours d'une repolarisation prolongée. Par la suite, de nombreuses extrasystoles ventriculaires sont visibles, polymorphes, parfois en salves de 4 ou 5.

• 3ème et 4ème F.V.

Le début n'a pu être enregistré. Les complexes ventriculaires sont élargis, successivement d'amplitude modérée (10 à 15 mm) et d'amplitude élevée (35 à 50 mm). Dans ce dernier cas, ils ont un aspect tantôt de pointe en haut, tantôt de pointe en bas. Le rythme ventriculaire varie entre 240 et 280.

• 5ème F.V.

(FIGURE 6)

Cet accès est court (13 complexes), précédé de trois extrasystoles ventriculaires, dont deux ont une morphologie QS ou QR. Le complexe ventriculaire situé immédiatement avant l'accès de F.V. a un aspect QR et commence 270 millisecondes après le début de l'extrasystole ventriculaire précédente, dans la bran-

che descendante de l'onde T.

L'accès se termine brutalement par un complexe de morphologie normale, et le rythme sinusal reprend, avec des extrasystoles peu fréquentes.

• 6ème et 7ème F.V.

Leur morphologie est identique aux précédentes.

• 8ème F.V. (FIGURE 7)

Cette F.V. a pour point de départ une extrasystole ventriculaire survenant 400 millisecondes après le début du complexe rS précédent, d'allure sinusale, et à la fin de l'onde T positive et anormalement haute. Les complexes de la F.V., plus souvent fins que larges, sont parfois crochetés à leur sommet.

• 9ème F.V.

Elle a l'aspect fusiforme déjà rencontré.

• 10ème F.V.

Cet accès commence de la même façon que les autres, par des extrasystoles extrêmement précoces qui se placent dans des ondes T aberrantes. L'espace R-R' est de 280 millisecondes, l'espace R'-R'', de 320 millisecondes.

Si le phénomène R/T est évident dans toutes ces crises de F.V., il convient cependant de noter que des extrasystoles ventriculaires s'inscrivent de façon non exceptionnelle dans l'onde T sans entraîner de F.V.. Mais, dans cette éventualité, elles sont très souvent suivies d'une ou deux autres extrasystoles.

• 11ème F.V.

Elle est formée de complexes "pointe en haut", d'amplitude élevée, avec seulement trois complexes d'amplitude faible.

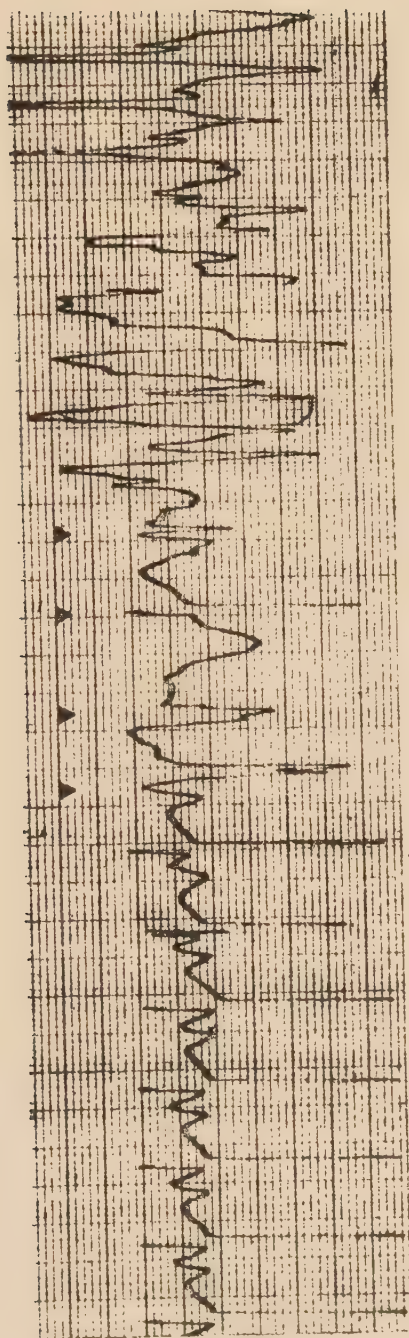


FIGURE 7

gène fibrillation ventriculaire

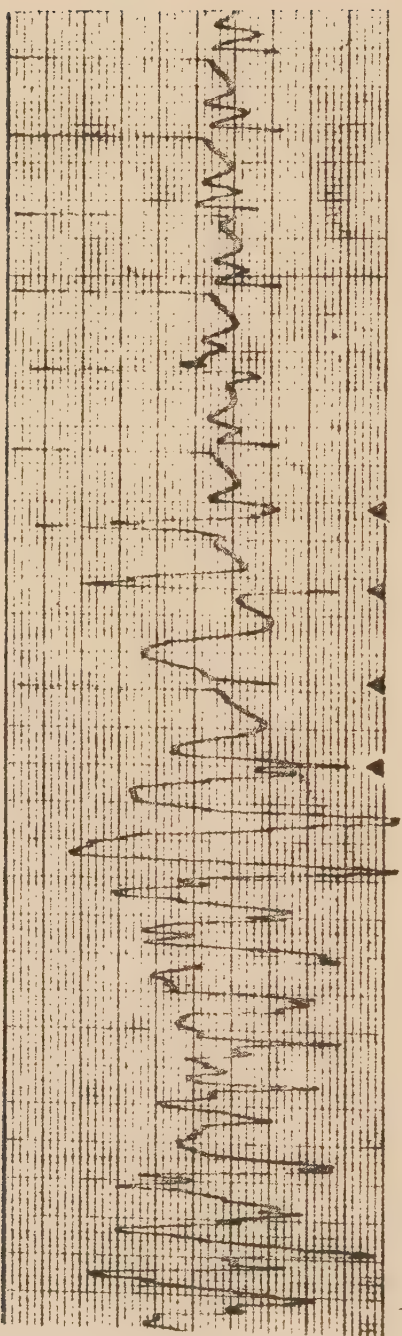


FIGURE 8

13ème fibrillation ventriculaire

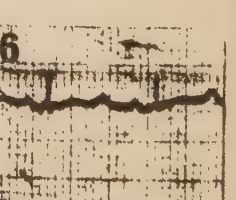
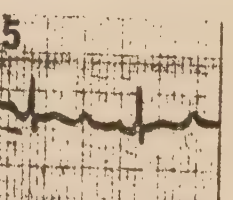
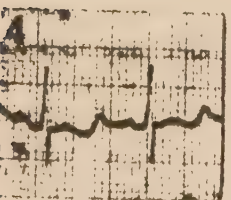
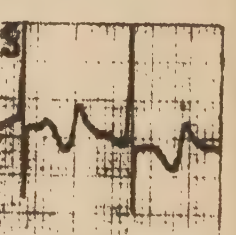
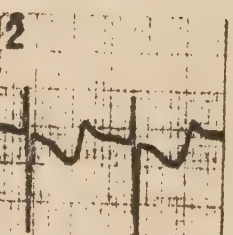
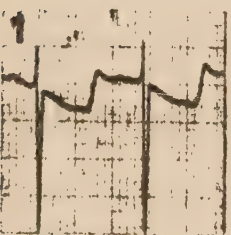
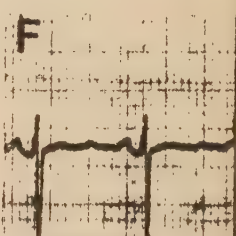
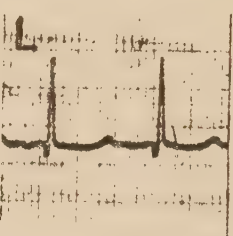
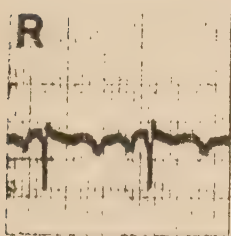
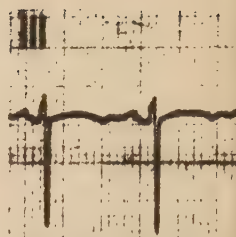
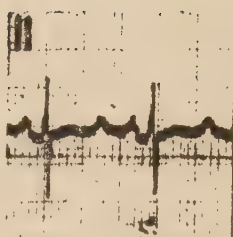
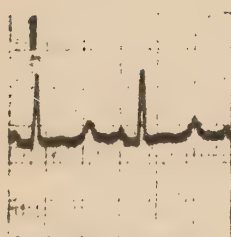


FIGURE 9

E.C.G. 26 Mai 1970
après les accès de fibrillation ventriculaire

• 12ème F.V.

Elle a un début superposable à celui des F.V. antérieures. L'extrasystole ventriculaire a un aspect qR, se place au pied de l'onde T, l'espace R-R' mesure 320 millisecondes.

• 13ème F.V.

(FIGURE 8)

Elle est intéressante, car les complexes pré-curseurs sont exactement semblables à ceux rencontrés dans la 8ème F.V..

Une première extrasystole ventriculaire a une morphologie QS crochetée ; le segment ascendant de l'onde T est interrompu par une deuxième extrasystole ventriculaire de morphologie identique. Survient alors un complexe rS ayant l'aspect d'un complexe de base, et qui se situe à la fin d'une onde T profondément négative. Enfin, une onde R large et crochetée, survenant au pied d'une onde T positive, marque l'origine de la F.V..

• 14ème F.V.

C'est le dernier accès. Le début n'est pas visible.

2°)- Les E.C.G. du 26 Mai,
en dehors des accès de F.V.- (FIGURE 9)

a)- L'onde P.

L'onde P est toujours positive, parfois acuminée, la hauteur de P étant de 4 millimètres, sa durée de 0,10 seconde. Cette positivité accrue de P peut se manifester d'une façon continue ou intermittente.

b)- Les complexes sinusaux.

Ils ont un aspect rS, tel qu'il est retrouvé en V2 sur l'E.C.G. de base. Ils sont fins : 0,06 à 0,08 seconde.

Les ondes T varient dans leur forme et leur sens:

- souvent, positives, asymétriques, d'amplitude normale ;

(FIGURE 10) - parfois, il existe une alternance électrique de T. L'onde T positive devient d'une amplitude plus grande une fois sur deux. On voit à certains moments l'onde T la plus haute augmenter régulièrement d'amplitude, comme si le trouble de la repolarisation allait en s'aggravant. Il ne semble pas s'agir d'un artéfact d'enregistrement, car la ligne iso-électrique reste stable.

- ailleurs, diphasiques, avec une négativité importante, qui peut aller en s'accentuant d'un complexe à l'autre.

- enfin, les ondes T peuvent présenter une morphologie tout à fait aberrante, prolongées, amples, positives plutôt que négatives, comparables à ce qui est observé dans certains cas de blocs auriculo-ventriculaires du troisième degré, avec grande bradycardie. Le segment ST est décalé. En présence de telles ondes T, des extrasystoles, isolées ou en salves de 2 à 4, se produisent avec prédilection.

c)- Les extrasystoles.

Elles sont auriculaires et ventriculaires. Les extrasystoles auriculaires sont peu prématurées. Elles comportent une onde P positive, un complexe QRS qui peut avoir une morphologie différente de celle du complexe de base, mais qui reste fine ; il s'agit d'une conduction aberrante. L'onde T de l'extrasystole auriculaire est anormale, en général profondément négative et large.

Les extrasystoles ventriculaires sont banales, en dehors de l'élargissement très marqué de l'onde T. Elles sont polymorphes.

Nous avons noté une fois une parasystolie : quatre extrasystoles ventriculaires se sont répétées à des intervalles possédant un dénominateur commun.

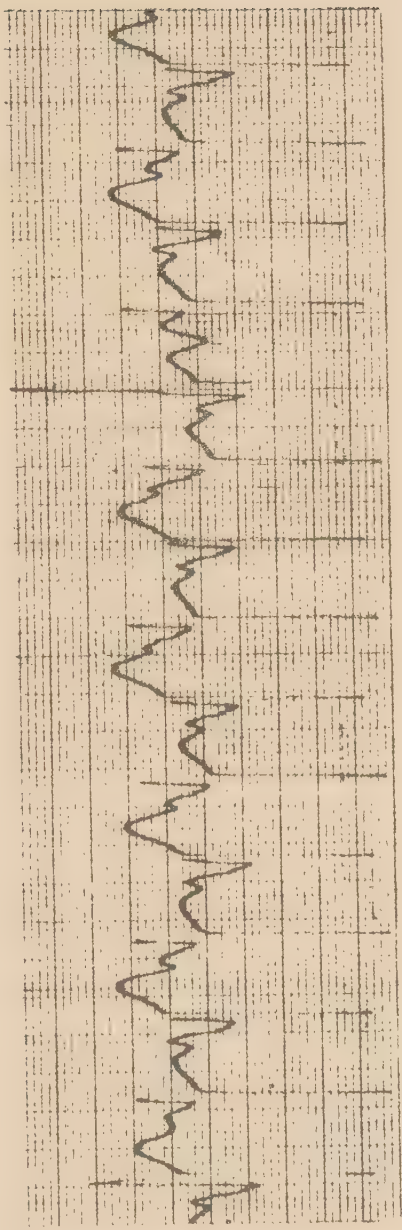
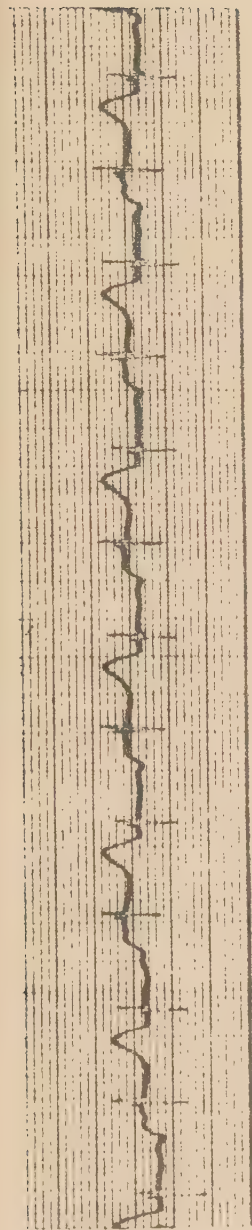


FIGURE 10

Aspects d'alternance électrique

22-5-1970

26-5-1970

Telles sont les anomalies électriques et rythmiques constatées au cours de cette période de coma. Nous verrons plus loin leur interprétation et leur signification dans le cadre du syndrome de Jervell-Lange-Nielsen.

III/ - LA DESCRIPTION DU SYNDROME DE JERVELL-LANGE-NIELSEN,
D'APRÈS LES DONNÉES DE LA LITTÉRATURE
ET L'OBSERVATION DE CETTE THÈSE

A)- INTRODUCTION.

1°)- Historique.

Le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (J.L. N.) a été individualisé pour la première fois en 1957. Ces deux auteurs décrivent une famille de six enfants, dans laquelle quatre enfants sont atteints de surdité et font des syncopes. Ils rapprochent les syncopes de la constatation d'un électrocardiogramme anormal, enregistré chez trois d'entre eux, caractérisé par un allongement considérable de l'espace QT. La mort subite est très fréquente (3 cas). La cause de cet allongement de QT n'est pas expliquée, et le mécanisme des syncopes n'a pu être saisi. L'examen sonatique, et en particulier cardiaque, était normal. Il n'y avait pas de perturbations des électrolytes sanguins. Une vérification anatomique n'a rien révélé d'anormal sur le plan cardiaque.

En 1958, LEVINE et WOODWORTH publient un cas semblable, suivi depuis 1969, une fille de 8 ans décédée subitement. Il n'y avait pas, toutefois, d'autres cas familiaux, mais elle n'avait qu'un seul frère.

En 1964, FRASER et coll. rapportent neuf nouveaux cas, au cours d'une étude systématique dans les écoles de sourds-muets de Grande-Bretagne. Ils proposent d'appeler ce syndrome, le syndrome cardio-

auditif de Jervell et Lange-Nielsen. L'examen nécropsique de deux malades décédés subitement montra une zone de nécrose hémorragique du noeud sinusal, une sténose de l'artère du noeud sinusal, et des anomalies des fibres de Purkinje. Ces faits intéressants n'ont pas été signalés dans les autres études anatomiques, à vrai dire rares.

Les autres observations de la littérature sont celles de JERVELL (1966 - 3 nouveaux cas), LISKER (1966 - 1 cas). En France, LAMY et coll. rapportent les premiers cas français en 1967. Il s'agit de deux soeurs, d'origine algérienne. En 1969, DUPUIS et coll. publient l'observation du 21ème cas mondial, concernant la malade qui fait l'objet de cette thèse. Deux nouvelles observations (VAN BRUGGEN, 1969 - SANCHEZ-CASCOS, 1969) portent ce nombre à 23.

On a élargi le cadre du syndrome de J.L.N. en y rattachant des enfants ayant tous les caractères de ce syndrome, à l'exception de la surdi-mutité. Telles sont les observations de ROMANO (1963) et WARD (1965) qui, les premiers, enregistrent l'E.C.G. au cours d'une syncope et observent une fibrillation ventriculaire. Citons encore les cas de BARLOW (1964) et GAMSTORP (1964). Ce dernier cas est à mettre à part, du fait d'une hypokaliémie et de l'amélioration clinique obtenue par le traitement potassique.

2°)- Fréquence - Etude systématique dans les instituts de sourds-muets.

La fréquence du syndrome de J.L.N. est difficile à déterminer. En effet, un nourrisson ou un enfant peuvent mourir subitement sans que le diagnostic ait été porté de leur vivant, soit parce qu'ils meurent subitement après une première syncope, soit plutôt parce que les syncopes antérieures n'ont pas été rattachées à leur cause cardiaque, en l'absence d'E.C.G.. C'est ce qui est arrivé pour un frère et une soeur de notre malade, décédés subitement. La fréquence doit donc être sous-estimée. Depuis que l'on connaît ce

syndrome, il est indiqué de faire de parti pris un E.C.G. à un enfant qui a des syncopes, sans étiologie comitiale évidente.

Plusieurs auteurs ont fait des enquêtes dans les établissements de sourds-muets. La plus importante est celle de FRASER en 1964. Parmi 1.500 sourds-muets en Grande-Bretagne, il dénombre 9 cas dans six familles. Citons les enquêtes de PULETTI à Rome (aucun cas sur 221 sourds-muets), de JAMES à Détroit (2 cas sur 227 sourds-muets), DUPUIS (pas de cas sur 182 sourds-muets du Nord de la France) et SANCHEZ-CASCOS (1 cas sur 511 enfants en Espagne).

En définitive, FRASER estime que la fréquence de l'affection est d'environ 1 pour cent des sourds-muets, ou un cas pour 300.000 naissances.

3°)- Le sexe féminin semble plus souvent en cause (16 cas sur 23 observations de la littérature). L'âge de découverte de la maladie se situe aux alentours de 4 ans, avec des extrêmes de 2 mois et demi et 9 ans. Dans les observations de GAMSTORP et BARLOW, QT long sans surdité, le diagnostic fut porté à l'âge de 35 et 37 ans.

o
o o

B)- LES CARACTÈRES DU SYNDROME DE JERVELL ET LANGE-NIELSEN.

Nous étudierons successivement les chapitres suivants : surdi-mutité congénitale, syncopes, données électrocardiographiques, examen cardiaque et général, signes biologiques, transmission héréditaire, anomalies associées, diagnostic, traitement.

1°)- LA SURDI-MUTITE.

C'est une surdité bilatérale de perception, du type Sheibe. Elle est responsable de la mutité.

2°)- LES SYNCOPES.

Les syncopes ne sont annoncées par aucun prodrome. Elles ne durent, en général, que quelques minutes, mais certains malades ont eu des pertes de connaissance prolongées, 10 à 15 minutes, voire davantage.

L'enfant tombe brutalement, les yeux sont ré-vulsés, le faciès pâle, parfois cyanosé, la respiration est bruyante, Les stigmates habituels de la crise d'épilepsie sont absents : pas de morsure de la langue, pas de perte d'urines. On note parfois une contracture des membres. Le retour à la conscience se produit aussi rapidement, et l'enfant reprend son occupation. Le garçon de 9 ans observé par LISKER reprenait conscience, puis s'endormait pendant 2 à 3 heures.

Ces syncopes ont un caractère assez original, c'est leur survenue au cours d'un effort, lorsque l'enfant joue, ou lorsqu'il est à bicyclette par exemple. D'autres fois, elles surviennent après une contrariété, une émotion, une frayeur.

La syncope peut être mortelle. Dix malades sur les 23 cas décrits sont décédés subitement, et souvent au cours d'une de ces circonstances favorissantes, comme ce fut le cas de notre malade.

L'âge moyen de la première syncope se situe entre 4 et 5 ans. La fréquence des syncopes varie beaucoup : si certains enfants n'ont eu que 2 ou 3 syncopes en tout, comme on le voit dans la fratrie, d'autres ont une ou deux syncopes par mois.

FRASER décrit un type particulier de "malaises" que nous n'avons pas observé. Ce sont des phé-

nomènes paroxystiques, sans abolition de la conscience ; l'enfant s'agite d'une façon incoordonnée, cramponne ses mains dans la région épigastrique, ou se tient la poitrine.

Tels sont les seuls signes fonctionnels du syndrome.

3°)- L'ELECTROCARDIOGRAMME.

Il achève l'identification du syndrome par son anomalie majeure, l'allongement de l'espace QT.

a)- E.C.G. de base.

1- L'espace QT.

L'espace QT corrigé est déterminé de façon variable selon les auteurs. Le meilleur procédé de calcul paraît être celui cité par FRASER, utilisant la table de Lepeschkin. Cette table donne sur un graphique les valeurs normales de QT en fonction de la fréquence cardiaque, et elle permet le calcul de la déviation de QT mesuré sur l'ECG, en pourcentage de la norme. FRASER conseille de mesurer QT en D2, en faisant la moyenne des valeurs déterminées sur quatre cycles. Certains auteurs ont calculé le QT corrigé selon d'autres critères. SANCHEZ-CASCOS se sert de la formule de Hegglin et Holzmann :

$$QT \text{ corrigé} = 0,39 \sqrt{R-R} \pm 0,04$$

JERVELL utilise la formule de LJUNG :

$$QT \text{ corrigé} = (R-R \times 0,2 + 0,18) \pm 0,04$$

L'espace QT est typiquement très augmenté, comme dans les cas de Jervell :

$$QT = 0,62 \text{ (} QT_c = 0,40 \text{)}$$

$$QT = 0,54 \text{ (} QT_c = 0,40 \text{)}$$

Dans notre observation, DUPUIS notait en Janvier

1966 un QT à 0,52 pour une fréquence cardiaque de 90 par minute ($QT_c = 0,32$).

L'allongement de QT comprend un allongement du segment qui va de la fin de l'onde rapide au pied de l'onde T, et souvent une onde T anormalement large. La discussion ouverte pour savoir si l'on mesure bien l'espace ST, ou l'espace QT_n paraît être d'un intérêt purement théorique.

L'espace QT peut redevenir normal, non seulement sous l'effet de certaines drogues, essentiellement la digitale, mais aussi spontanément, comme nous l'avons constaté.

2- Les ondes T.

Leur morphologie est parfois très curieuse. Elles sont négatives, profondes, leur sommet restant arrondi. LEVINE a remarqué sur leur deuxième versant la présence d'une encoche. Nous avons fait la même remarque au cours de l'enregistrement continu de l'E.C.G. sur bande électromagnétique. WILSON a parlé à ce propos d'"after-potential", en faisant un rapprochement entre cette encoche de T et l'after-potential d'un nerf. Cette encoche correspond peut-être à une onde n. Elle peut aussi être le fait d'une repolarisation perturbée. Le traitement par l'amiodarone engendre des modifications de l'onde lente assez voisines : aplatissement et allongement curviligne de l'onde T, indentation de T peu après son sommet.

Les ondes T peuvent être négatives dans certaines dérivations, surtout D1, VL, V3 à V6. Elles ont alors l'aspect typique, amples, curvilignes, voire géantes. D'autres fois, elles sont diphasiques, débutant alors par une négativité. A côté de la variabilité de l'intervalle QT, normal à certains moments, même sans traitement, on doit signaler la variabilité d'aspect des ondes T, qui se repositivent sur des tracés successifs rapprochés.

Enfin, ROMANO a décrit une alternance électri-

que de T, alternativement positive et négative. LISKER a signalé de même une alternance de T après un test de Master. Nous avons remarqué cette alternance électrique sur les tracés des derniers jours, sous la forme d'une onde T positive de faible amplitude, alternant avec une onde T de grande amplitude.

3- Les autres constatations électriques.

En règle, l'E.C.G. ne montre pas d'autres anomalies. L'axe de QRS est soit normal, soit légèrement dévié à gauche, comme dans notre cas.

L'espace PR est normal, parfois à la limite inférieure de la normale. L'onde P n'est pas déformée. Cependant, JAMES a observé un rythme nodal ou juxta-nodal chez un garçon de 12 ans, un rythme du sinus coronaire chez sa soeur, un complexe sur deux, et enfin un rythme nodal intermittent chez son frère. Le passage d'un rythme sinusal à un rythme nodal s'accompagnait d'extrasystoles auriculaires. Nous pouvons rapprocher de ces faits une bradycardie sinusale, puis nodale, que nous avons vue sur un tracé, en faisant cependant une réserve, car la malade avait alors une hypothermie.

b)- Facteurs modifiant l'E.C.G.-

On a étudié l'action de certaines substances sur la durée de l'espace QT, afin d'essayer de comprendre le mécanisme de son allongement. JERVELL a obtenu une augmentation de la durée de QT avec l'adrénaline, injectée en sous-cutanée, la quinidine donnée per os. L'atropine, en sous-cutanée, diminue l'intervalle QT, qui reste cependant supérieur à la normale.

La digitaline a une action spectaculaire, puisqu'elle a normalisé QT dans tous les cas. Il est curieux de noter que la digitaline n'a jamais entraîné de déformation cupuliforme du segment ST.

L'épreuve d'effort entraîne fréquemment un

allongement de QT, associé parfois à un décalage de ST et à une augmentation d'amplitude des ondes T, sans tachycardie réactionnelle (JERVELL). Cela est à rapprocher du rôle favorisant de l'effort dans la survenue des syncopes.

Certaines drogues modifient les ondes T : LISKER a constaté un redressement des ondes T à la suite d'une injection intraveineuse de gluconate de calcium (un gramme).

c)- Les troubles du rythme.

1- Extrasystoles ventriculaires.

Les troubles du rythme, en dehors des syncopes, sont rares. Il s'agit d'extrasystoles ventriculaires enregistrées par ROMANO et WARD dans leurs cas sans surdi-mutité, concernant une fille de 3 mois et une autre de 8 ans. ROMANO décrit des complexes ventriculaires anormaux intéressants : à côté d'extrasystoles avec repos compensateur, certaines extrasystoles ont une morphologie fine et sont interprétées comme des extrasystoles interpolées. Elles surviennent 90 à 110 millisecondes après le complexe sinusal, ce qui est d'une extrême précocité, et l'on pourrait même discuter la nature extrasystolique de ces accidents et se demander s'il ne s'agit pas d'ondes T "bizarres". Enfin, il constate sur un long segment de tracé des complexes QRS anormaux, élargis, alternés de façon régulière avec un complexe normal. Ceci évoque un bigéminisme, mais la survenue très tardive de ces complexes anormaux, avec parfois un espace R-R' égal à l'espace R-R, plaide davantage pour une conduction ventriculaire aberrante.

Dans l'observation de VAN BRUGGEN, qui a eu une évolution fatale à la suite d'une fibrillation ventriculaire, de nombreuses extrasystoles ventriculaires, polymorphes, avaient été enregistrées.

Dans notre cas, nous n'avons pas observé d'extrasystoles, en dehors des tracés des derniers jours.

Nous avons alors constaté de nombreuses extrasystoles ventriculaires, plus rarement des extrasystoles auriculaires. On doit discuter le rôle d'éventuels facteurs adjuvants dans la genèse de ces troubles rythmiques, avant d'admettre qu'ils entrent dans le cadre du syndrome de Jervell et Lange-Nielsen dont était atteinte cette malade. En effet, la malade était dans un coma profond, sous respiration assistée, la thérapeutique étant limitée au maintien d'un équilibre hydro-électrolytique. Les constantes électrolytiques sanguines étaient normales, y compris la kaliémie. Différents arguments permettent de penser que ces troubles sont bien en rapport avec l'anomalie électrique du syndrome de Jervell :

- Sur les mêmes tracés, le rythme est longtemps régulier, et les extrasystoles surviennent lorsque les ondes T deviennent très amples et que l'espace QT s'allonge.

- Ces ondes T "bizarres", profondément négatives, ou d'une positivité exagérée, sont les mêmes que celles observées par d'autres auteurs dans le syndrome de J.L.N., lorsque le rythme est sinusal. Tous les dosages sanguins effectués alors se sont révélés normaux, exception faite d'un cas d'hypokaliémie de GAMSTORP. Ces ondes T avec allongement de QT nous paraissent suffisamment particulières dans notre cas pour les rattacher au syndrome de J.L.N..

- Les salves d'extrasystoles ventriculaires décrites par JAMES, chez la mère d'un de ses deux cas de syndrome de J.L.N., sont du même type que les nôtres, et s'accompagnaient d'un QT long sur les complexes sinusaux du tracé de base.

2- Troubles du rythme auriculaire.

Ils sont exceptionnels : flutter auriculaire à 330 par minute à deux reprises (VAN BRUGGEN), wandering-pacemaker ou rythme nodal (JAMES).

3- Fibrillation ventriculaire (F.V.)

ROMANO et WARD ont enregistré les phénomènes électriques au cours de syncopes, mais ils n'ont pu obtenir l'inscription des signes électriques précédant immédiatement la F.V..

Pour ROMANO, la F.V. est du type de celles qui compliquent l'infarctus du myocarde, dessinant une sinusoïde irrégulière, à complexes larges et peu élevés (F.V. anarchique).

VAN BRUGGEN a précisé le mode de début d'une F.V. responsable d'une syncope. Il décrit un aspect de F.V. à gros grains, semblable à celles de ROMANO, WARD et nous-mêmes. Il attribue l'origine de la F.V. au phénomène R/T. Des extrasystoles ventriculaires polymorphes précédaient la F.V..

Nous avons enregistré plusieurs fois des tracés semblables (E.C.G. du 22 Mai) sans surprendre le début de l'accès.

Par contre, nous avons précisé 7 fois le début de 14 crises de F.V. de morphologie différente de celle décrite ci-dessus. Cette morphologie est proche d'une "torsade de pointes". Ces F.V. sont donc moins désynchronisées que les F.V. à gros grains. Elles surviennent lorsque les ondes T sont très amples et que l'espace QT s'allonge en conséquence. Ce sont donc des F.V. de type B de Pick, sur QT long. Le mécanisme de la F.V. semble être le phénomène R/T : une extrasystole tombant dans la phase vulnérable de l'onde T entraîne une désynchronisation myocardique, point de départ de circuits de réensemencement. L'on sait, d'autre part, que l'allongement de QT allonge la période vulnérable (DREIFUS). Dans notre cas, les extrasystoles sont survenues en moyenne 320 millisecondes après le début du complexe précédent, de type sinusal ou extrasystolique, ce qui est précoce et rend plausible l'hypothèse de la phase vulnérable. Par rapport à l'onde T précédente, l'extrasystole se situe à une place variable, plus souvent

au sommet, ou proche du sommet de T, qu'au pied de l'onde T. JAMES a fait les mêmes constatations que nous, mais chez la mère d'un enfant atteint du syndrome de J.L.N. : la première extrasystole ventriculaire qui débute la tachycardie ventriculaire se place exactement à la fin de l'onde T précédente et est compatible avec le phénomène R/T.

4- Nous n'avons jamais vu de pauses ventriculaires.

4°)- L'EXAMEN CARDIAQUE.

En dehors de ces anomalies caractéristiques de l'E.C.G., l'examen cardiaque est en règle normal. On entend parfois un souffle systolique de faible intensité le long du bord gauche du sternum, d'allure fonctionnelle. Le coeur est normal sur la radiographie. Le phonocardiogramme a l'intérêt de montrer, comme DUPUIS l'a précisé dans notre cas, que la systole mécanique - intervalle B1-B2, est de durée normale, bien que la systole électrique soit prolongée.

SANCHEZ-CASCOS a observé un cas de syndrome de J.L.N. typique, associé à une hypertrophie ventriculaire gauche radiologique. Ceci pose le problème de l'association d'autres malformations cardiaques congénitales, ce que nous reverrons.

5°)- EXAMEN GÉNÉRAL.

Le développement staturo-pondéral est normal. Chez quelques enfants cependant, il existe une hypotrophie pondérale et un retard de la maturation osseuse (LAMY). Le développement intellectuel est normal, malgré la surdi-mutité, comme en témoignent les tests psychomoteurs. L'examen somatique complet est négatif.

6°)- LE CARACTÈRE HÉRÉDITAIRE DU SYNDROME.

La transmission de la maladie se fait selon le

mode récessif autosomal (gène mutant unique pour Mac KUSICK). Plusieurs cas ont été observés dans une même famille : JERVELL et LANGE-NIELSEN publient 4 enfants d'une fratrie de 6 ; FRASER, 3 enfants d'une même famille ; LAMY, 2 enfants d'une fratrie de 9. Dans notre observation, 2 frères et soeurs, sourds-muets, sont décédés subitement.

Dans l'étude de la fratrie, JAMES a retrouvé, chez les 3 frères et soeurs de son premier cas, un QT légèrement augmenté ; par ailleurs, une soeur avait un rythme nodal, un frère, un arrêt sinusal intermittent responsable de syncopes.

Les parents n'ont pas d'antécédents de syncopes dans l'enfance, et leur E.C.G. est habituellement normal, comme nous l'avons nous-même constaté. Les deux sujets de JAMES font exception, puisque, dans un cas, le père a un QT légèrement augmenté et un rythme nodal intermittent ; dans l'autre cas, c'est la mère qui a un QT prolongé, et des extrasystoles ventriculaires. Dans l'observation de GARZA, QT long et syncopes sans surdi-mutité, la mère avait un QT long et avait fait des syncopes.

Le caractère héréditaire du syndrome de J.L.N. est certain, du fait de la surdi-mutité congénitale, des cas familiaux rencontrés, et de la relative fréquence de la consanguinité des parents (6 familles, dont la nôtre).

Les premiers malades étaient tous d'origine nordique, et l'on a pensé que le gène était d'origine nordique. Toutefois, dans l'observation de LAMY et la nôtre, il s'agit de sujets d'origine algérienne, et SANCHEZ-CASCOS a décrit un cas espagnol. A côté du plus grand nombre d'observations d'origine nordique, il convient donc d'ajouter ces cas d'origine méditerranéenne.

Le caractère héréditaire des troubles du rythme du syndrome de J.L.N. est à rapprocher des troubles du rythme extrasystoliques graves rencontrés chez trois

membres de la même fratrie par BERG.

7°)- ANOMALIES ASSOCIEES DECRITES DANS LES OBSERVATIONS
DE SYNDROME DE JERVELL-LANGE-NIELSEN

a)- L'anémie.

L'anémie hypochrome est un trait assez fréquent; dans cette observation, elle a atteint 2.800.000 globules rouges et a justifié une transfusion. Le fer sérique est abaissé (80 gammas pour 100 ml ici). La cause précise de l'anémie est inconnue.

b)- Dermatoglyphes.

SANCHEZ-CASCOS a constaté des anomalies des dermatoglyphes. Elles sont typiques de la 18-trisomie, mais peuvent se rencontrer dans des familles tout à fait normales. Cette analyse des dermatoglyphes est intéressante, car elle pourrait servir à détecter le syndrome de J.L.N. chez les hétérozygotes. Les parents du cas de SANCHEZ-CASCOS avaient la même anomalie des dermatoglyphes.

c)- Hypertrophie ventriculaire gauche.

Une hypertrophie ventriculaire gauche radiologique a été décrite une seule fois, chez ce même malade de SANCHEZ-CASCOS. Le père avait aussi une hypertrophie ventriculaire gauche radiologique. Ceci fait discuter les liens possibles entre le syndrome de J.L.N. et les cardiomyopathies non obstructives.

d)- Autres anomalies.

VAN BRUGGEN a décrit le cas d'une fille de huit ans, décédée subitement, et chez qui le syndrome de J.L.N. était associé à un diabète insipide d'origine rénale, une insuffisance rénale et une hyperuricémie.

Notre malade n'avait pas d'atteinte rénale, mais elle a eu, lors d'un dosage, une hyperuricémie à

140 mg/l. L'atteinte rénale et le trouble du métabolisme de l'acide urique font peut-être partie du syndrome de J.L.N. en tant qu'anomalie héréditaire liée à un gène anormal : en effet, JAMES a étudié le chien Dalmatien et il a noté la coexistence fréquente de surdité, d'allongement de l'espace QT, et d'une néphropathie uricémique, avec une fréquence significative.

e)- Enfin, notre malade avait une dysmorphie particulière, surtout faciale, qui n'a pas été retrouvée dans les autres cas.

8°)- DIAGNOSTIC.

Le diagnostic se pose devant une syncope, parfois accompagnée de mouvements d'hyperextension des membres. Ainsi, le diagnostic le plus habituel est celui de comitialité, et ces enfants ont été traités, pendant une période de temps parfois longue, par les anti-épileptiques.

Un diagnostic électro-cardiographique pourrait être discuté, celui des étiologies classiques de l'allongement de l'intervalle QT. Ces causes ont toujours été éliminées, comme nous le reverrons dans la discussion pathogénique du syndrome.

9°)- EVOLUTION.

Elle est sombre, puisque dix enfants sont décédés sur les 23 cas publiés. Ce chiffre de mortalité serait plus important si l'on tenait compte des décès dans la fratrie.

Ces enfants meurent subitement à la suite d'une syncope.

Le traitement digitalique semble réduire le nombre des syncopes chez certains sujets. Il ne paraît pas prévenir la survenue d'une syncope mortelle.

10°)- LE TRAITEMENT.

La thérapeutique préconisée est la digitaline, donnée d'une façon régulière, en raison de l'effet de normalisation de QT ainsi obtenu.

On peut se demander si l'espace QT est normal ou allongé, lorsque des syncopes surviennent chez un patient bien digitalisé. Sur le premier tracé recueilli trente minutes après le début de l'arrêt circulatoire de notre malade, le QT était nettement allongé, à 0,48 seconde pour une fréquence cardiaque de 86 par minute. Or, les doses de digitaline semblaient suffisantes pour maintenir un QT normal (vingt gouttes de digitaline par semaine). Il est possible que cette dose soit insuffisante dans les circonstances particulières qui aggravent l'allongement de QT, c'est-à-dire l'effort. Mais il n'est pas exclu que, quelle que soit la dose de digitaline, il y ait un allongement intermittent de QT et la possibilité d'un trouble rythmique. Il existe plusieurs observations dans lesquelles des syncopes se produisent malgré la digitaline. Par ailleurs, si l'E.C.G. se normalise sous traitement digitalique, comme l'a noté JERVELL, ceci n'est plus vrai après l'effort. Il est donc très vraisemblable que l'intervalle QT s'allonge, malgré la digitaline, lors de l'effort physique, des émotions, des frayeurs.

Dans un seul cas (VAN BRUGGEN), la digitaline n'eut aucun effet sur le segment QT,

D'autres thérapeutiques ont été proposées. Beaucoup ont conseillé les sels de potassium. Ils ont eu un effet favorable dans le cas de GAMSTORP, qui doit être rangé à part du fait d'une hypokaliémie. WARD a obtenu une réduction du nombre des syncopes par la guaméthidine, puis le pronethalol. GARZA a remarqué de même l'effet favorable des bêta-bloquants, et il a pu empêcher le déclenchement de fibrillations ventriculaires par le propanolol. Il traitait un malade atteint d'un syndrome de J.L.N. sans surdi-mutité, et qui était dans un état de coma

dépassé à la suite de nombreuses fibrillations ventriculaires. Voulant étudier l'effet de médications dans la prévention de la F.V., il provoquait volontairement une F.V., étant toujours prêt à la réduire immédiatement par cardioversion. Il a montré ainsi l'action efficace du propranolol dans la prévention d'une F.V. déclenchée par l'épinéphrine à la dose de 5 gammas par kilo. Le propranolol remplacera peut-être la digitaline dans le traitement du syndrome de J.L.N..

Quant au traitement des syncopes durables, c'est le traitement de tout arrêt circulatoire : massage cardiaque externe, ventilation, et, dès que possible, si l'état syncopal ne régresse pas, cardioversion, sachant le mécanisme de fibrillation ventriculaire de ces syncopes.

IV/ - LES SYNDROMES OU LES AFFECTIONS VOISINS DU SYNDROME DE JERVELL-LANGE-NIELSEN

Nous verrons deux ordres de faits :

- 1°)- le syndrome du QT long sans surdi-mutité;
- 2°)- le rapport entre surdi-mutité et malformations cardiaques congénitales.

1°)- LE SYNDROME du QT LONG SANS SURDI-MUTITÉ.

Il s'agit de malade ayant tous les caractères cliniques, électriques et évolutifs du syndrome de J.L.N., sauf l'atteinte auditive. Etant donné la rareté du syndrome de J.L.N., et sachant qu'une atteinte familiale est aussi présente dans ce second syndrome sans surdi-mutité, on est autorisé à avancer que le même gène anormal est à l'origine de l'anomalie cardiaque dans les deux syndromes.

Quatre observations de ce type ont été publiées, auxquelles on ajoutera le cas de GAMSTORP.

ROMANO rapporte en 1963 le cas d'une enfant de 3 mois, vue pour des syncopes. Sur l'E.C.G., le QT est allongé et les ondes T sont larges. Au cours d'une syncope, on enregistre, pour la première fois dans cette maladie, une fibrillation ventriculaire. En dehors des syncopes, il existait une extrasystolie ventriculaire. Cette enfant avait deux frères, décédés subitement à 44 jours et à 4 mois.

Le cas de WARD (1964) concerne une fille de 6 ans, qui avait aussi des extrasystoles, et chez qui une F.V. fut enregistrée au cours d'une syncope. Dans sa famille, on retient un frère de 17 mois qui a des syncopes, la mère a un QT augmenté, et une tante maternelle est décédée subitement à 30 ans au cours d'une perte de connaissance brutale.

La publication de DARLOW est plus inhabituelle, en raison de l'âge de la malade, lorsqu'elle fut examinée pour la première fois : 37 ans. Cette femme faisait environ deux syncopes par an depuis l'âge de 3 ans. Sur l'E.C.G., l'espace QT mesure 0,45 à 0,55 seconde, et les ondes T positives sont très larges. Elle a quatre enfants qui ont eu des syncopes. L'un d'eux est décédé subitement à 12 ans.

En 1970, GARZA étudie une famille dans laquelle la mère et deux des quatre garçons ont le même syndrome (QT long et syncopes). La grand'mère maternelle avait eu des pertes de connaissance, mais son E.C.G. actuel était normal. Chez la mère et ses deux garçons, l'effort favorisait les syncopes, le QT s'allongeait après exercice ; enfin, chez un garçon, la digitaline fait revenir le QT à une valeur normale, mais n'empêche pas la survenue de F.V., finalement responsables de la mort. La transmission héréditaire serait ici, d'après l'auteur, du type dominant autosomique.

Toutes ces observations sont donc à mettre sur le même plan que le syndrome de J.L.N..

Nous isolerons le cas de GAMSTORP, avec hypokaliémie, car ce facteur étiologique rend compte de l'allongement de QT et des syncopes, ce qui n'est pas retrouvé dans les autres cas de J.L.N.. La cause de l'hypokaliémie n'a pas été déterminée. Cependant, le cas de GAMSTORP a aussi un caractère familial : c'est une femme de 35 ans ; les premières syncopes remontent à l'âge de 5 ans ; elles sont favorisées par les baignades. Les syncopes ont cessé dans le jeune âge, pour ne réapparaître qu'à 35 ans. Les anomalies électriques sont, en tous points, com-

parables à celles du syndrome de J.L.N., et sont de même accentuées par l'effort. Cette femme avait un fils, atteint de la même affection cardiaque avec hypokaliémie, et décédé subitement à 9 ans.

2°)- RAPPORT ENTRE SURDI-MUTITE ET MALFORMATIONS CARDIAQUES CONGENITALES.

L'association de ces deux affections ne paraît pas être une simple coïncidence. Dans une famille de huit enfants, LEWIS a signalé deux sourds-muets ayant une cardiopathie congénitale : chez l'un, rétrécissement pulmonaire et communication inter-auriculaire (C.T.A.); chez l'autre, ces deux malformations étaient complétées par une cardiomyopathie obstructive avec insuffisance mitrale.

SANCHEZ-CASCOS, sur 511 sourds-muets, trouve deux C.I.A. et douze cas de "cardiomyopathies". Leurs caractères sont les suivants : sur l'E.C.G., hypertrophie ventriculaire gauche ou hypertrophie bi-ventriculaire, espace QT à la limite supérieure de la normale ; à la radiographie, hypertrophie ventriculaire gauche. Ces constatations posent la question du rapport entre ces myocardiopathies congénitales et les myocardiopathies de l'adulte d'étiologie inconnue.

V/- LES HYPOTHESES PATHOGENIQUES.

Nous envisagerons successivement :

- 1°)- le mécanisme des syncopes ;
- 2°)- les hypothèses sur la nature de la cardiopathie et les constatations anatomiques ;
- 3°)- l'atteinte auditive.

1°)- LE MECANISME DES SYNCOPES.

La preuve d'une fibrillation ventriculaire a été apportée à trois reprises, et notre observation vient confirmer ce mécanisme. Il n'a jamais été relaté de pauses ventriculaires.

Le mécanisme physio-pathologique de la fibrillation ventriculaire (F.V.) avait été suggéré, mais très rarement enregistré sur l'E.C.G.. ROMANO et WARD avaient insisté sur le rôle possible d'extrasystoles ventriculaires à l'origine de la F.V., et VAN BRUGGEN l'a mis en évidence. Une extrasystole ventriculaire tombe dans la phase vulnérable de l'onde T, phase plus prolongée que normalement dans le syndrome de J.L.N., et déclenche la F.V., souvent mortelle. Nous l'avons constaté au cours de sept crises de F.V. survenues le dernier jour de la période de coma prolongé. On pourrait objecter que la F.V. ne devrait pas se produire sous traitement digitalique, puisque l'intervalle QT est alors normal. Mais l'on a vu que le QT peut s'allonger au cours de circonstances spéciales, essentiellement l'effort, malgré la digitaline. On a aussi souvent

remarqué que l'espace QT variait sans raisons apparentes au cours du temps.

La cause de la survenue d'extrasystoles chez ces enfants jeunes n'est pas claire. Elle est peut-être liée à des anomalies du noeud sinusal.

2°) - LES HYPOTHESES SUR LA NATURE DE LA CARDIOPATHIE ET LES CONSTATATIONS ANATOMIQUES.

La cause de l'allongement de QT, de même que la nature même de la cardiopathie, ne sont pas éclaircies. Aucune des étiologies classiques de l'augmentation de l'intervalle QT n'a été retrouvée. La kaliémie, la calcémie sont normales. La détermination du sodium et du potassium échangeables est normale (LAMY). Le chlorure de potassium administré per os ne modifie pas l'espace QT, et le traitement par le potassium n'a pas diminué la fréquence des syncopes dans les cas publiés, mis à part celui de GAMSTORP. L'injection intra-veineuse de gluconate de calcium (LISKER, LAMY) ne diminue pas l'espace QT, mais cependant modifie les ondes T qui se repositivent. Mais il n'a pas été trouvé de signes de tétanie à l'examen électrique des muscles.

Il n'y a pas de perturbation du métabolisme glucidique : épreuves d'hyperglycémie au glucagon et à l'adrénaline, épreuve d'hypoglycémie à l'insuline.

Les fonctions thyroïdienne et surrénalienne ne sont pas perturbées.

En conclusion, les dosages électrolytiques dont on dispose sont normaux, mais on ne peut éliminer pourtant une anomalie de la perméabilité de la membrane cellulaire vis-à-vis d'un facteur ionique.

L'on sait qu'une lésion du système nerveux central peut expliquer un allongement de QT, ce qui a été décrit au cours de certaines hémorragies cérébrales, ou à la suite d'interventions neuro-chirurgica-

les. On fait intervenir un dérèglement du système nerveux végétatif. YANOWITZ a d'ailleurs obtenu un allongement de QT à la suite d'une excitation unilatérale du ganglion stellaire. Il n'y a pas de preuve d'un tel mécanisme pour expliquer l'allongement de QT, voire la surdi-mutité, du syndrome de J.L.N..

Nous avons exposé l'action des différentes drogues sur l'espace QT. Seule la digitaline normalise QT, sans doute du fait de son action inotrope positive. L'effet chronotrope négatif n'est vraisemblablement pas en cause, puisque l'atropine diminue QT (JERVELL). Le rôle de l'effort et des émotions est intéressant à considérer : l'allongement de QT, malgré la digitaline, pourrait être lié à une sécrétion accrue des catécholamines, et à une stimulation des bêta-récepteurs, comme SANCHEZ GASCOS l'avait suggéré. L'effet favorable du propranolol dans la prévention des F.V. induites par l'épinéphrine serait un argument en faveur de cette hypothèse. Telle n'est pas cependant l'opinion de GARZA lui-même ; selon lui, le propranolol n'agit pas comme anti-adrénergique bêta, mais par ses propriétés anti-arythmiques directes. WARD émet l'hypothèse d'une sensibilité inhabituelle du myocarde à une stimulation sympathique.

L'hypothèse d'une anomalie enzymatique responsable du trouble de la repolarisation est la plus communément admise. Dans cette optique, LAMY a étudié l'activité ATPasique d'un fragment de muscle strié, sans déceler d'anomalies. Le fait que le syndrome de J.L.N. puisse s'amender avec l'âge est troublant, si une anomalie enzymatique est en cause. On connaît, en effet, une observation dans laquelle la mère et la grand'mère du malade avaient eu des syncopes dans leur enfance. Ces syncopes avaient complètement disparu à l'adolescence, et l'E.C.G. était parfaitement normal à l'âge adulte (GARZA). Le trouble enzymatique serait peut-être compensé à l'âge adulte par une autre voie métabolique (?). Il demeure malgré tout impossible de comprendre, à la lumière de la théorie enzymatique, pourquoi l'espace QT est tantôt normal, tantôt allongé, chez le même

malade, dans les mêmes circonstances, en dehors de tout traitement.

Les six vérifications anatomiques de la littérature (JERVELL, LEVINE, FRASER, VAN BRUGGEN) n'ont pas apporté de lumière décisive sur la nature de la cardiopathie. Les constatations macroscopiques sont négatives: oreillettes, ventricules, appareils valvulaires, ont une morphologie normale. FRASER a cependant noté un épaississement de l'endocarde de l'oreillette droite et du ventricule gauche.

Il a étudié spécialement sur deux cas autopsiés le tissu de conduction. Le noeud sinusal comportait une zone infarctée et hémorragique, l'artère du noeud sinusal était sténosée, avec épaississement de la média et une certaine hypertrophie de l'intima. FRASER a encore noté des anomalies des fibres de Purkinje : à l'examen histologique, la zone claire péri-nucléaire, qui contient normalement du glycogène, a disparu, ce qui soulève la question d'une anomalie congénitale du métabolisme du glycogène. Quoi qu'il en soit, FRASER est très prudent dans ses conclusions et dit que ces anomalies des voies de conduction ne permettent pas de rejeter l'hypothèse d'une maladie métabolique cardiaque. L'anoxie apparue au cours d'une fibrillation ventriculaire pourrait, en effet, expliquer les lésions des fibres de Purkinje. L'atteinte du noeud sinusal décelée par FRASER est cependant un fait positif, qui doit être rapproché de ce que JAMES a noté chez le chien Dalmatien atteint de surdité et d'un QT long.

En définitive, les diverses hypothèses physiopathologiques sur la nature intime de la cardiopathie restent permises.

3°)- L'ATTEINTE AUDITIVE.

FRIEDMANN a étudié l'appareil auditif dans deux cas de FRASER. L'organe de Corti manquait dans les signes du limaçon, et il existait une atrophie de la

strie vasculaire et du ganglion spirale. Il faut signaler que le développement du coeur et de l'oreille se situe à la fin du premier mois de la grossesse, et qu'il n'est pas étonnant d'observer l'association surdité et malformation cardiaque congénitale, comme l'a souligné JAMES.

CONCLUSIONS

1°)- Le syndrome décrit par JERVELL et LANGE-NIELSEN en 1957 est caractérisé essentiellement par l'association d'une surdi-mutité congénitale, d'une anomalie très particulière de l'électrocardiogramme, allongement de la systole électrique QT et enfin de syncopes fréquentes. Il s'agit d'une affection héréditaire se transmettant selon le mode récessif.

Le pronostic est sombre, la mort survenant au cours d'une syncope; le mécanisme de la syncope reste conjectural.

2°)- Vingt-trois cas seulement de ce rare syndrome ont été décrits. L'observation qui fait l'objet de cette thèse concerne une fillette de 5 ans, d'origine algérienne, hospitalisée en réanimation dans un coma consécutif à un état de mal syncopal.

3°)- Pendant les six jours qui ont précédé le décès, de nombreux électrocardiogrammes ont été pratiqués, qui ont montré des phénomènes d'hyperexcitabilité ventriculaire : extrasystoles, tachycardie et fibrillation ventriculaire de type torsades de pointe. On a pu, à plusieurs reprises, préciser le mode de début des anomalies électriques qui se fait par une extrasystole ventriculaire tombant en période vulnérable. On peut supposer que, par suite de l'allongement de QT, une extrasystole risque plus souvent, chez ces malades, de tomber en période vulnérable et de déclencher, de ce fait, une tachycardie ou une

fibrillation ventriculaire.

VU & PERMIS D' IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,

R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,

Pr. CASTAIGNE

Le Président
de la thèse,

J. FACQUET

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - AHUJA (S.P.), GUTIERREZ (M.R.), MANNING (G.W.) -
Mode of onset of ventricular arrhythmias.-
Acta Cardiologica 23 : 399, 1968.
- 2 - BARLOW (J.B.), BOSMAN (C.K.), GRAIG COCHRANE (J.
W.) - Letters to the editor : "Congenital car-
diac arrhythmia".- Lancet, 2 : 531, 1964.
- 3 - BERG (K.J.) - Multifocal ventricular extrasysto-
les with Adams-Stokes syndrome in siblings.-
Amer. Heart J., 60 : 965, 1960.
- 4 - CARROLL (S.E.), AHUJA (S.P.), MANNING (G.W.) -
The initiation of ventricular tachycardia and
fibrillation in experimental coronary artery
occlusion.- Amer. J. Cardiol., 16 : 813, 1965.
- 5 - DESSERTENNE (F.) - La tachycardie ventriculaire
à deux foyers opposés variables.- Arch. Mal.
Coeur, 59 : 263, 1966.
- 6 - DOBRA (M.) - Eléments d'électrophysiologie myo-
cardique. Applications à l'électrocardiogra-
phie clinique.- Coeur et Méd., in V^o.-IV, 4 :
479, 1965.
- 7 - DREIFUS (L.S.), LIKOFF (W.) - Mechanisms and
therapy of cardiac arrhythmias.- Grune and
Stratton, N.Y. and London, 1966.
- 8 - FABIATO (A.) - Désynchronisation et resynchronisa-
tion dans le syncytium fonctionnel myocardique :

aspects électrophysiologiques et mécaniques.-
Thèse, Paris, 1969.

- 9 - FRASER (G.R.), FROGGATT (P.) et JAMES (T.N.) -
Congenital deafness associated with electro-
cardiographic abnormalities, fainting attacks
and sudden death : A recessive syndrome.-
Quart. J. Med., 33 : 361, 1964.
- 10 - FRASER (G.R.), FROGGATT (P.) et MURPHY (T.) -
Genetical aspects of the cardio-auditors syn-
drome of Jervell and Lange-Nielsen (recessive
deafness and electrocardiographic abnormali-
ties).- Ann. hum. Genet. (London), 28 : 133,
1964.
- 11 - FRIEDMANN (I.), FRASER (G.R.) et FROGGATT (P.) -
Pathology of the ear in the cardio-auditory
syndrome of Jervell and Lange-Nielsen (reces-
sive deafness with electrocardiographic abnor-
malities).- J. Laryng. Otol., 80 : 451, 1966.
- 12 - GAMSTORP (I.), NILSEN (R.) et WESTLING (H.) -
Letters to the editor : "Congenital cardiac
Arythmia".- Lancet, 2 : 965, 1964.
- 13 - GARZA (L.A.), VICK (R.L.), NORA (J.J.), DAN G.
Mc NAMARA - Heritable QT prolongation without
deafness.- Circulation, XLI : 39, 1970.
- 14 - HALLBERG (D.E.) - Sudden deafness and its rela-
tion to atherosclerosis.- J.A.M.A., 165 :
1649, 1957.
- 15 - HOLT (S.B.) - Quantitative genetics of finger-
print patterns.- Brit. Med. Bull. 17 : 247,
1961.
- 16 - JAMES (Th.N.) - An etiologic concept concerning
the obscure myocardiopathies.- Progr. Cardio-
vasc. Dis., 7 : 43, 1964.
- 17 - JAMES (Th.N.) - Congenital deafness and cardiac

- arrythmias.- Amer. J. Cardiol., 19 : 627, 1967.
- 18 - JERVELL (A.) et LANGE-NIELSEN (F.) - Congenital deaf-mutism, fonctionnal heart disease with prolongation of the QT interval and sudden death.- Amer. Heart. J., 54 : 59, 1957.
 - 19 - JERVELL (A.), THINGSTAD (R.) et ENDSJO (T.O.) - The surdo. cardiac syndrome. Three new cases of congenital deafness with syncopal attacks and QT prolongations in the electrocardiogramm. - Amer. Heart. J., 72 : 582, 1966.
 - 20 - KORO Xenidis (G.T.), WEBB (N.C.), MOSCHOS (C.B.), LEHAN (P.H.) - Congenital heart disease, deaf-mutism and associated somatic malformations occuring in several members of one family.-v Amer. J. Med., 40 : 149, 1966.
 - 21 - LAMY (M.), FREZAL (J.), FESSARD (C.) et ROY (C.) - Le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen (A propos de deux observations). - Arch. Franç. Pédiat., 24 : 415, 1967.
 - 22 - LEVINE (S.A.) et WOODWORTH (C.R.) - Congenital deaf mutism, prolonged QT interval, syncopal attacks and sudden death.- New-Engl. J. Med., 259 : 412, 1958.
 - 23 - LEWIS (S.M.), SONNENBLICK (B.P.), GILBERT (L.), BIBER (D.) - Familial pulmonary stenosis and deaf-mutism : clinical and genetic considerations.- Am. Heart. J., 55 : 458, 1958.
 - 24 - LISKER (S.A.) et FINKELSTEIN (D.) - Le syndrome cardio-auditif de Jervell et Lange-Nielsen. Rapport d'un cas supplémentaire avec enregistrement radio-électrocardiographique au cours de l'effort (syncopes).- Amer. J. Med. Sc., 252 : 458, 1966.
 - 25 - Mc KUSICK (V.A.) - A general view of cardiovascular disease.- Circulation, XXX : 326, 1964.

- 26 - MOTTE (G.), COUMEL (Ph.), ABITBOL (G.), DESSERTENNE (F.), SLAMA (R.) - Le syndrome QT long, et syncopes par torsades de pointe.- Arch. Mal. Coeur, 63 : 831, 1970.
- 27 - PULETTI (M.), JACOBELLIS (G.F.) et BORCHIT - Le syndrome de Jervell et Lange-Nielsen : étude cardiologique de 211 sourds-muets.- Cuore Circul., 6 : 251, 1967.
- 28 - ROMANO (C.), GEMME (G.) et PONGIGLIONE (R.) - Arithmie cardio che rare dell' eta' pediatrica. - Clin. Pediat., 45 : 656, 1963.
- 29 - ROMANO (C.) - Congenital cardiac arrhythmia.- Lancet, 1 : 658, 1965.
- 30 - SANCHEZ-CASCOS (A.), SANCHEZ-HARGUINDEY (L.) , DE RABAGO (P.) - Cardio-auditory syndromes. Cardiac and genetic study of 511 deaf-mute children.- Brit. Heart J., 31, n° 1, 26, 1969.
- 31 - SCHINDLER (S.C.), SURAWICZ (B.) - Clinical significance of the ECG pattern with prolonged QT_C interval and increased T or n amplitude (C.V.A. pattern).- Amer. Journal of Cardiol. Abstracts: 19, 148, 1967.
- 32 - TAVEL (M.E.), FISH (C.) - Repetitive ventricular arrhythmia resulting from artificial internal pacemaker.- Circulation 30 : 493, 1964.
- 33 - VAN BRUGGEN (H.W.), SEBUS (J.), VAN HEYST (A. N.P.) - Convulsive syncope resulting from arrhythmia in a case of congenital deafness with ECG abnormalities.- Amer. Heart J., 78 : 81, 1969.
- 34 - WARD (O.C.) - A new familial cardiac syndrome in children.- J. Irish. Med. Ass. 54 : 103, 1964 - Abstract in Lancet, 2 : 26, 1964.

- 35 - WAREMBOURG (M.), PAUCHANT (M.), DUCCOUX (G.) -
Facteurs étio-pathogéniques des troubles du
rythme à la phase initiale de l'infarctus myo-
cardique.- Arch. Mal. Coeur, 60 : 1752, 1967.

